



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 juin 2008

ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 2 comprimés– code CIP : 384 568-9

Boîte de 6 comprimés– code CIP : 384 570-3

PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS FRANCE S.A.S.

Riséronate monosodique

Liste I

Date de l'AMM : 25 mars 2008 (procédure décentralisée)

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Risédrionate monosodique

1.2. Originalité

Nouveau schéma d'administration : un comprimé deux jours consécutifs par mois au lieu d'une prise quotidienne de 5 mg ou hebdomadaire de 35 mg pour les autres dosages d'ACTONEL indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique.

1.3. Indication

« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. »

1.4. Posologie et mode d'administration

« Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé à 75 mg par voie orale, deux jours consécutifs par mois. Le premier comprimé doit être pris le même jour chaque mois, suivi par le second comprimé le jour d'après.

- L'alimentation et les médicaments contenant des cations polyvalents (voir rubrique 4.5) interfèrent avec l'absorption du risédronate monosodique. Afin d'obtenir une absorption optimale, les patients doivent prendre ACTONEL :

Avant le petit déjeuner : au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, des autres médicaments ou boissons (autre que de l'eau plate) de la journée.

L'eau plate est la seule boisson qui doit être prise avec ACTONEL. Veuillez noter que certaines eaux minérales peuvent contenir une très forte concentration en calcium et ne doivent donc pas être utilisées (voir rubrique 5.2).

- Les patientes doivent être informées que si elles oublient une prise d'ACTONEL, elles doivent la prendre le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté, à moins qu'il ne reste que 7 jours au plus jusqu'à la prochaine prise mensuelle. Les patientes devront alors prendre ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé, 2 jours consécutivement par mois, le jour où le comprimé doit normalement être pris.
- Si l'intervalle de la prise suivante est de moins de 7 jours, les patientes doivent attendre la date de la prochaine prise mensuelle initialement prévue et continuer de prendre ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé, 2 jours consécutivement par mois aux dates prévues.
- Les patientes ne doivent pas prendre 3 comprimés dans la même semaine.

Le comprimé d'ACTONEL doit être avalé entier, sans être croqué et sans le laisser fondre dans la bouche.

Pour faciliter le transit jusqu'à l'estomac, le comprimé d'ACTONEL 75 mg doit être avalé en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate (≥ 120 ml).

Les patientes ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé (cf. rubrique 4.4.).

Une supplémentation en calcium et en vitamine D sera à envisager si l'apport alimentaire est insuffisant.

Sujets âgés : aucun ajustement posologique n'est nécessaire car la biodisponibilité, la distribution et l'élimination sont identiques chez les sujets âgés (> 60 ans) et chez les sujets plus jeunes. Ceci a été démontré également chez les patientes ménopausées très âgées de 75 ans et plus.

Insuffisants rénaux : aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère à modérée. L'utilisation du risédronate monosodique est contre-indiquée chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (cf. rubriques 4.3 et 5.2).

Enfants et adolescents : La sécurité et l'efficacité d'ACTONEL n'ont pas été démontrées chez l'enfant et l'adolescent. »

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

M05BA07

M05 : Médicaments pour le traitement des désordres osseux.

M05B : Médicaments agissant sur la structure osseuse et sur la minéralisation.

M05BA : bisphosphonates

M05BA07 : acide risédronique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments strictement comparables : biphosphonates administrés par voie orale.

Riséronate monosodique : ACTONEL 5 mg et 35 mg

Alendronate monosodique : FOSAMAX 10 mg et génériques, FOSAMAX 70 mg et génériques, FOSATROL 70 mg

2.2.2 Médicaments non strictement comparables

- Biphosphonates administrés par voie orale, sans démonstration d'efficacité sur la prévention des fractures du col du fémur :
 - Acide ibandronique : BONVIVA 2,5 mg et 150 mg
 - Etidronate : DIDRONEL 400 mg et génériques
- Biphosphonates administrés par voie intraveineuse :
 - Acide zolédronique monohydraté : ACLASTA 5 mg
- Biphosphonates administrés par voie intraveineuse, sans démonstration d'efficacité sur la prévention des fractures du col du fémur :
 - Acide ibandronique : BONVIVA 3 mg
- Biphosphonates administrés par voie orale en combinaison fixe avec la vitamine D3 :
 - Alendronate monosodique, cholécalciférol : ADROVANCE 70 mg/2800 UI et 70 mg/5600 UI, FOSAVANCE 70 mg / 2800 UI et 70 mg / 5600 UI

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres spécialités indiquées dans l'ostéoporose post-ménopausique :

- Ranélate de strontium : PROTELOS

Autres spécialités indiquées dans l'ostéoporose post-ménopausique sans démonstration d'efficacité sur la prévention des fractures du col du fémur :

- Raloxifène : EVISTA, OPTRUMA
- Tériparatide : FORSTEO
- Hormone parathyroïdienne recombinante : PREOTACT

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier fourni par le laboratoire repose sur une étude de non infériorité par rapport à ACTONEL 5 mg, un comprimé par jour :

Méthode de l'étude

- Schéma de l'étude
Etude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, d'une durée de deux ans, en 2 groupes parallèles :
ACTONEL 5 mg, un comprimé par jour
ACTONEL 75 mg, un comprimé deux jours consécutifs par mois
- Critère principal de jugement :
Variation de la DMO lombaire moyenne à 12 mois en % de la DMO initiale.
- Borne de non infériorité : 1,5% à 1 an
- Critères secondaires de jugement :
 - variation de la DMO lombaire à 24 mois
 - variation de la DMO à l'extrémité supérieure du fémur (hanche totale, trochanter, col fémoral) à 12 et 24 mois
 - taux (%) de répondeurs (variation positive en g/cm² de la DMO lombaire) à 12 et 24 mois :
 - taux de nouvelles fractures vertébrales radiographiques à 12 et 24 mois par rapport aux radiographies à l'inclusion
- Critères d'inclusion :
Femmes ménopausées depuis ≥ 5ans
Age ≥ 50 ans
Ostéoporose définie par un T-score lombaire ≤ -2,5 DS ou un T-score lombaire < -2,0 DS et au moins 1 fracture vertébrale préexistante (T4-L4) n'ayant pas reçu de traitement à tropisme osseux durant les 3 derniers mois sans abus médicamenteux ou d'alcool
IMC ≤ 32 kg/m²

Résultats

Tableau 1 - Paramètres à l'inclusion

	ACTONEL 5 mg n = 613	ACTONEL 75 mg n = 616
Âge moyen (ans) †	64,2 ± 7,75	65,1 ± 7,8*
Ancienneté de la ménopause (ans) †	17,6 ± 8,73	17,9 ± 8,97
T-score lombaire †	-3,17 ± 0,56	-3,16 ± 0,54
T-score extrémité supérieure du fémur †	-1,86 ± 0,78	-1,91 ± 0,77
T-score col fémoral †	-2,05 ± 0,64	-2,09 ± 0,61
Antécédent de fracture vertébrale	« approximativement 30% des sujets avaient au moins 1 ATCD de fracture »	

* p<0,05 ; † : ± DS

Tableau 2 : résultats d'efficacité (analyse per protocole)

	A 1 an		A 2 ans	
	5 mg (n =527)	75mg (n=524)	5 mg (n =474)	75 mg (n =479)
Variation de la DMO lombaire	+ 3,6%	+ 3,386%	+ 4,348%	+ 4,181%
Variation de la DMO au col fémoral	+ 1,145%	+ 1,615%	+ 1,677%	+ 1,981%
Variation de la DMO hanche totale	+ 1,862%	+ 2,121%	+ 2,307%	+ 2,549%
Variation de la DMO trochanter	+ 3,022%	+ 2,971%	+ 3,87%	+ 3,957%
Répondeurs (augmentation de la DMO)	ND	ND	85,65%	86,43%
Nouvelles fractures vertébrales radiographiques	1,33% (n=7)	1,33% (n=7)	2,79% (n=13)	3,34% (n=16)

DMO : densité minérale osseuse ; ND : non disponible

La différence moyenne sur le pourcentage de variation de la DMO lombaire à 1an (5 mg – 75 mg) a été de 0,214 % [-0,189 ; 0,618] (intervalle de confiance à 95%).

L'étude a conclu à la non infériorité de ACTONEL 75mg par rapport à ACTONEL 5 mg à 1 an de traitement.

La différence moyenne sur le pourcentage de variation de la DMO lombaire à 2 ans (5 mg – 75 mg) (critère de jugement secondaire) a été de 0,167% [-0,345 ; 0,679] (intervalle de confiance à 95%).

3.2. Tolérance

L'analyse de la tolérance a été faite en intention de traiter.

Tableau 3 - Evénements indésirables à 24 mois

	% de patientes	
	5 mg (n=613)	75 mg (n=616)
Evénements indésirables possiblement ou probablement liés au traitement	25,9%	28,1%
Evénements indésirables graves possiblement ou probablement liés au traitement	0,7%	1,1%
Arrêts de traitement dus à un événement indésirable possiblement ou probablement lié au traitement	7,3%	7,6%
Evénements indésirables digestifs hauts modérés à sévères	8,6%	9,6%
Fracture vertébrale clinique	0,8%	1%
Fracture non vertébrale	5,1%	5,7%
Fracture liée à une ostéoporose	2,1%	3,4%

Le RCP du produit précise que dans cette étude « les profils globaux de sécurité d'emploi ont été similaires. Les effets indésirables additionnels suivants, considérés comme possiblement ou probablement liés au produit par les investigateurs, ont été rapportés à une

fréquence d'au moins 1% (incidence supérieure dans le groupe risédronate monosodique 75 mg par rapport au groupe risédronate monosodique 5 mg) : gastrite érosive (1,5% vs 0,8%) vomissement (1,3% vs 1,1%), arthralgie (1,5% vs 1,0%), douleurs osseuses (1,1% vs 0,5% et douleurs aux extrémités (1,1% vs 0,5%) ».

3.3. Conclusion

Une étude de non infériorité internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, d'une durée de deux ans, en 2 groupes parallèles a comparé l'efficacité d'ACTONEL 75 mg (un comprimé deux jours consécutifs par mois) à celle d'ACTONEL 5 mg (un comprimé par jour).

Le critère de jugement principal était le pourcentage de variation de la densité minérale osseuse moyenne à 1 an. La borne de non infériorité avait été fixée à 1,5% à 1 an.

La différence moyenne sur la DMO lombaire à 1an (5 mg – 75 mg) a été de 0,214 [-0,189 ; 0,618] (intervalle de confiance à 95%).

L'étude a conclu à la non infériorité de ACTONEL 75mg par rapport à ACTONEL 5 mg à 1 an de traitement.

Le profil de tolérance n'a pas paru différent, dans la population incluse dans cette étude, entre ACTONEL 5 mg et ACTONEL 75 mg.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'ostéoporose post-ménopausique est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. Les fractures du col fémoral en particulier peuvent compromettre le pronostic vital.

- La spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif des fractures ostéoporotiques
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- Cette spécialité est un traitement de première intention.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité, notamment d'autres biphosphonates
- Le service médical rendu par cette spécialité est important

La commission regrette l'absence de données cliniques prouvant l'amélioration de l'observance sous ACTONEL 75 mg, un comprimé deux jours consécutifs par mois, par rapport à la prise de bisphosphonates hebdomadaires ou quotidiens.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Le rapport efficacité / tolérance n'étant pas différent, ACTONEL 75 mg ne présente pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport à ACTONEL 5 mg.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'ostéoporose est définie par un T-score $\leq -2,5$ en l'absence de toute autre cause d'ostéopathie déminéralisante ou fragilisante.

L'objectif du traitement de l'ostéoporose est la prévention des fractures.

Avant l'instauration de tout traitement anti-ostéoporotique, il convient de rechercher et de corriger les carences en calcium et vitamine D. La supplémentation vitamino-calcique sera poursuivie si nécessaire pendant le traitement anti-ostéoporotique.

Selon les recommandations de l'AFSSAPS publiées en janvier 2006¹, un traitement est préconisé en cas d'ostéoporose compliquée de fracture. En l'absence de fracture chez les femmes ménopausées, l'indication du traitement sera discutée au cas par cas, en fonction du risque individuel de fracture. Ce risque est évalué en se fondant sur la valeur du T-score et la présence éventuelle d'autres facteurs de risque de fractures. Un traitement doit ainsi être envisagé chez les femmes ayant :

- une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou
- un T score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier : un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

En l'absence de comparaison directe entre les différents médicaments anti-ostéoporotiques (bisphosphonates, raloxifène, tériparatide et ranélate de strontium), le choix du traitement sera fonction du risque de fracture vertébrale et/ou non vertébrale, de l'âge, du nombre et de la localisation des fractures, ainsi que du terrain de la patiente et de ses contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre des médicaments.

Selon les données disponibles sur les effets osseux et la tolérance de ces médicaments, la durée de traitement préconisée est de 18 mois pour le tériparatide, et de 4 à 5 ans pour les bisphosphonates, le raloxifène et le ranélate de strontium. La prolongation du traitement au delà de cette période devra être basée sur une réévaluation du risque fracturaire à la fin du traitement.

Comme pour les autres traitements anti-ostéoporotiques, la survenue d'une fracture après la première année de traitement, malgré une observance satisfaisante, doit faire reconsidérer le traitement. Un autre médicament pourra être proposé y compris au sein de la même classe pharmacologique.

Parmi les bisphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, l'acide risédronique (ACTONEL) diminue le risque de fractures vertébrales, et de la hanche.

S'il est établi que les traitements de l'ostéoporose, comme dans le cas de toute maladie chronique, ne sont efficaces qu'en cas d'observance optimale, on ne dispose pas d'étude permettant d'affirmer que la prise d'un comprimé d'ACTONEL 75 mg deux jours consécutifs par mois améliore l'observance par rapport aux traitements hebdomadaires ou quotidiens.

1 AFSSAPS. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique – Actualisation janvier 2006

4.4. Population cible

La population cible d'ACTONEL dans cette indication est représentée par les femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique et à risque élevé de fractures.

La population des femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique peut être estimée à partir des données suivantes :

- environ 25% des femmes de 65 ans et 50% des femmes de 80 ans présenteraient une ostéoporose (GTNDO, 2003).
- selon l'INSEE (www.insee.fr), la population féminine de plus de 50 ans était de 11,5 millions au 1^{er} janvier 2005, celle de plus de 65 ans de 6 millions et celle de plus de 80 ans de 1,9 million.

Selon ces données, la population présentant une ostéoporose post-ménopausique pourrait être estimée à environ 3 à 3,3 millions de femmes.

Seule une partie de cette population est justiciable d'un traitement médicamenteux.

Le remboursement de l'acte d'ostéodensitométrie étant récent en France, on ne dispose pas de données permettant d'estimer la sous-population des patientes ostéoporotiques sans fracture ayant un T score < -3 ou un T score ≤ -2,5 associé à plusieurs autres facteurs de risque de fracture.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Périmètre de remboursement

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche :

- chez les patientes ayant eu une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score ≤ -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

4.5.2 Conditionnement: ils sont adaptés aux conditions de prescription. La boîte de 6 est adaptée à un traitement de 3 mois.

4.5.3 Taux de remboursement : 65%